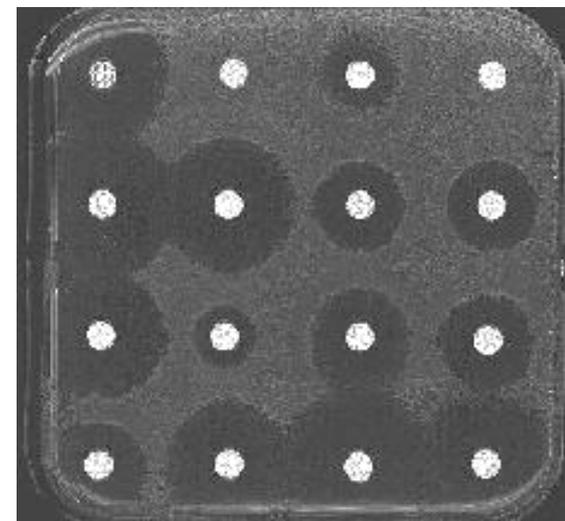


Lecture interprétative de l'antibiogramme

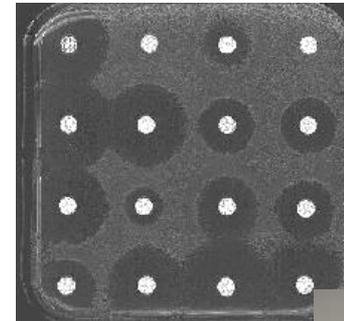


Objectifs

- **Interpréter un antibiogramme**
- **Comprendre**
 - **les principaux mécanismes de résistance**
 - **leurs impacts sur le spectre d'activité des antibiotiques**
 - **Bonnes pratiques en antibiothérapie**

Méthode d'étude de la sensibilité des bactéries

☞ **Antibiogramme: milieu gélosé**
(diffusion) avec mesure des diamètres



☞ **Automates (Vitek, Phoenix): milieu liquide**

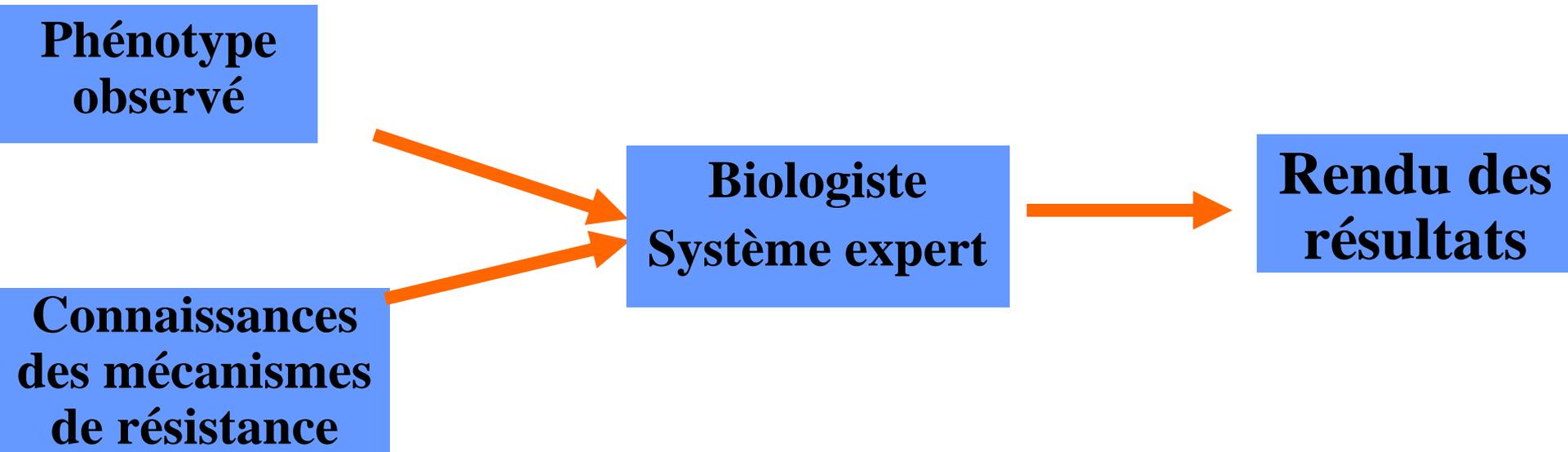


☞ **CMI: milieu gélosé**
Etest



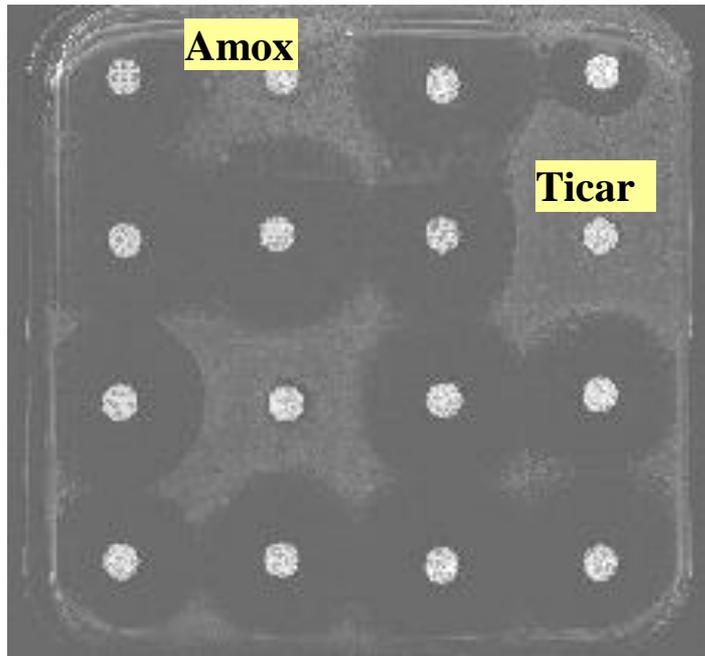
Lecture interprétative

Obligatoire

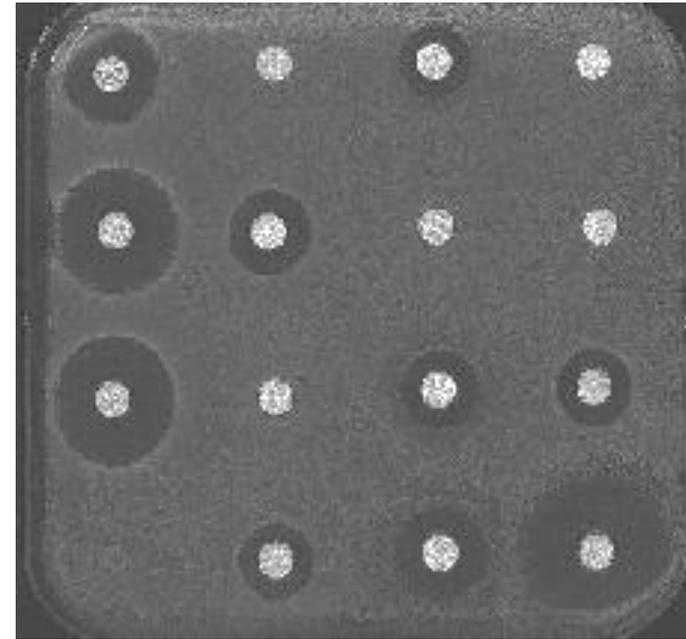


- ✓ **Cohérence entre**
 - l'identification de la souche
 - l'antibiogramme par Famille d'antibiotiques
- ✓ **Détection de phénotypes de résistance impossibles**
- ✓ **Recherche de résistance insuffisamment exprimées**

Résistance naturelle



Klebsielle



Achromobacter

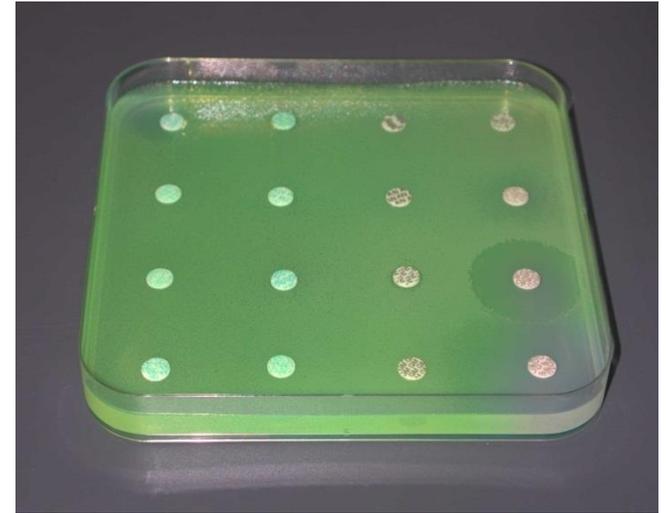
- Intrinsèque, innée
- Affecte toutes les souches d' une même espèce
- Chromosomique et constante

« Phénotype sauvage »

Résistance acquise



P. aeruginosa



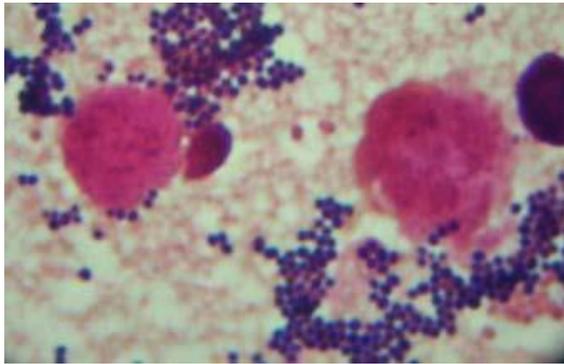
- Affecte une fraction des souches au sein d'une espèce bactérienne
« **Phénotype résistant** »
- **Résulte d'une modification génétique:**
 - Chromosomique **par mutation** (gène de régulation ou de structure)
 - **Extra-chromosomique = Acquisition** d'un gène de résistance

Résistances croisées

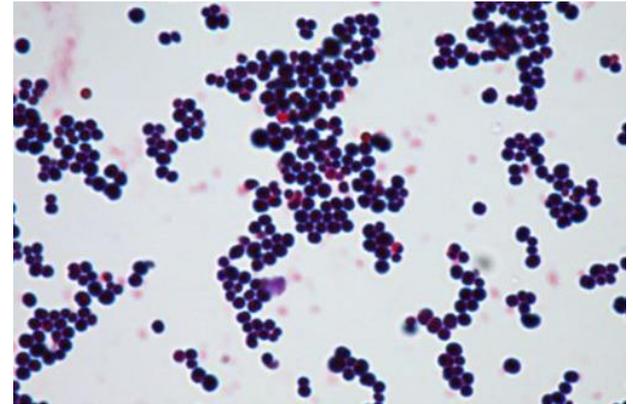
- Elles s'expriment au sein d' une **même classe** d' antibiotiques
- Elles sont dues au **même mécanisme** de résistance

Résistances associées

- Co-existence d' au moins 2 résistances qui touchent 2 classes d' antibiotiques
- Ce sont 2 mécanismes de résistance qui sont en cause



Staphylocoques



Bêta-lactamines : Que pensez vous de cet antibiogramme de *S.aureus*?

- Pénicilline G R
- Oxacilline S
- Amoxicilline S
- AMOX.+ac. clavulanique S
- Oracilline S
- Céfazoline S

**Quel Phénotype évoquez-vous?
Quel mécanisme suggérez vous ?
Antibiogramme est-il correct ?**

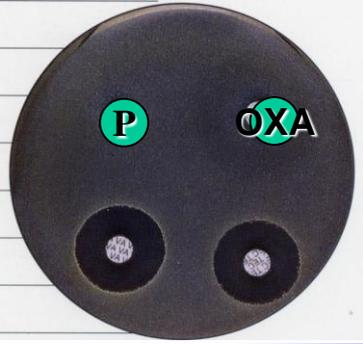
Antibiogramme correct : **NON**

- **Phénotype « Pénicillinase »** car Pénicilline G **R** et Oxacilline **S**
- Résistance aux pénicillines par sécrétion de **beta-lactamase**
- **Résistance croisée** aux pénicillines A (Amox), pénicillines V, carboxy (Ticar), uréidopenicillines (Pipéra)
- **Sensible** aux pénicillines avec inhibiteur de betalactamase (Amox+ac.clavulanique)
- **Sensible** aux céphalosporines 1 et 2 génération

Que pensez vous de cet antibiogramme de *S.aureus*?

- Pénicilline G **R**
- Oxacilline **R**
- AMOX.+ac. clavulanique **R**
- Imipénème S
- Vancomycine S
- Linézolide S

**Quel Phénotype évoquez-vous?
Antibiogramme correct ?**



- **Phénotype « Meti-R ou par Modification de cible** (PLP2a, gène mecA) → **SARM**
- **Résistance croisée** à toutes les pénicillines
→ **imipénème Résistant**
- **Et les Céphalosporines actives ?**
Ceftaroline
Ceftobiprole

Mécanismes de résistance et Phénotypes de *S.aureus*/bêtalactamines

Mécanisme	Péniciline G, V, A, U	Amox/clavu Pip/Tazo	Oxacilline	Hopital
aucun	S	S	S	15%*
Pénicillinase	R	S	S	85%*
PLP2a	R	R	R	14%*

Aminosides / *S.aureus*

Que pensez vous de cet antibiogramme ?

- Pénicilline G **R**
- Oxacilline **R**
- Vancomycine **S**
- Ofloxacine **R**
- Kanamycine **S**
- Tobramycine **R**
- Gentamicine **S**



Réponses aux aminosides

- **Phénotype impossible** : Kana **S** Tobra **R** Genta **S** :

	Enzymes	Kanamycine	Tobramycine	Gentamicine
Sauvage		S	S	S
K	APH 3'	R	S	S
KT	ANT 4'	R	R	S
KTG	APH 2'' - AAC 6'	R	R	R

Et l'amikacine ?

IN VITRO

<i>S.aureus</i>	Kana	Amika	Tobra	Genta
Sensible	26 mm S 1 mg/L	26 mm S 1 mg/L	26 mm S 0.5 mg/L	27 mm S 0.5 mg/L
K	6 mm R 16 mg/L	24 mm S 2 mg/L	25 mm S 0.25 mg/L	26 mm S 0.25 mg/L
KT	6 mm R 64 mg/L	23 mm S 8 mg/L	6 mm R 16 mg/L	22 mm S 0.5 mg/L
KTG	6 mm R >64 mg/L	21 mm S 8 mg/L	6 mm R 64 mg/L	6 mm R 64 mg/L

❖ IN VITRO

Activité **bactériostatique** conservée de l'amikacine malgré la présence d'enzymes

Mais **Perte de l'activité bactéricide**

➔ **Lecture interprétative de l'antibiogramme**

Quinolones/*S.aureus*

Que pensez vous de cet antibiogramme?

- Pénicilline G **R**
- Oxacilline **R**
- Vancomycine **S**
- Kanamycine **R**
- Tobramycine **R**
- Gentamicine **S**
- Ofloxacine **R**
- Levofloxacine **S**



Quinolones : **Phénotype impossible**

➤ Quinolones

- Si **R** Oflo alors **R** à toutes les quinolones :
Résistance croisée car même mécanisme

➤ Glycopeptides Vancomycine et Teicoplanine

- ☞ *S.aureus* Sensible
- ☞ CMI obligatoire en milieu liquide (pas en E test)

Macrolides/*S.aureus*

Qu'en pensez-vous?

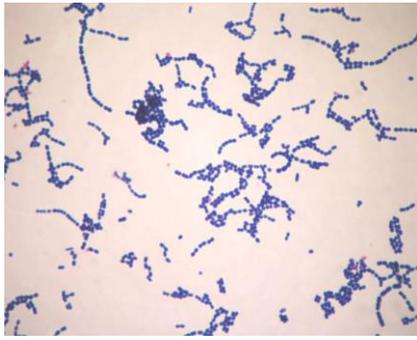
- Pénicilline G R
- Oxacilline R
- Ofloxacine R
- Erythromycine **R**
- Lincomycine **S**
- Pristinamycine **R**

Phénotype impossible

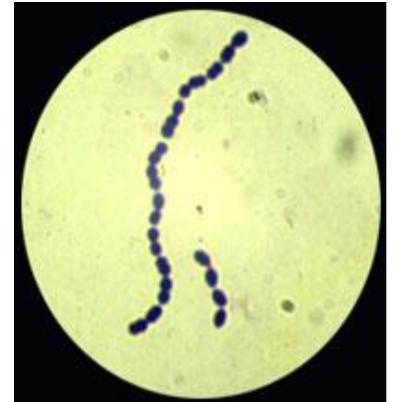
S.aureus et macrolides

Principaux phénotypes

		Erythro	Linco	Pristina
Modification de la cible	MLS _b inductible	R	S	S
	MLS _b constitutif	R	R	S
Efflux	S _A	R	S	S
Inactivation	L, LS _A	S	I/R	I



Entérocoques



Enterococcus faecalis

Quelles sont les bêtalactamines actives?

- Oxacilline **NON**
- Amoxicilline **OUI**
- Ticarcilline **NON**
- Pipéracilline **OUI**

- Ceftriaxone **NON**
- Imipénème **OUI**
- Ertapénème **NON**
- Aztréonam **NON**

Entérocoque

- *E.faecalis* plus résistant que *E.faecium*? **NON**
- Même CMI que les streptocoques / β lactamines **NON**
- Les fluoroquinolones sont elles actives ? **???**
- Le cotrimomoxazole est-il actif in vivo ? **Souvent inactif in vivo**
- Les aminosides peuvent être utilisés en monothérapie? **NON car résistance de bas niveau**
- La gentamicine est l'aminoside le plus actif **OUI**

Isolement d'un *Enterococcus faecium* dans une hémoculture

- Amoxicilline **R**
- Cefotaxime **R**
- Vancomycine **S**
- Erythromycine **R**
- Gentamicine absence de résistance de haut niveau
- Linézolide **S**

Quel Phénotype évoquez-vous?

Réponse

- **Phénotype de résistance acquise**
- Hyperproduction de la PLP5
- Résistance croisée à toutes les bêta-lactamines



Bacille à Gram Négatif

Isolement d'un *E.coli* dans un ECBU /contexte de pyélonéphrite

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique S
- Ticarcilline **R**
- Pipéracilline S
- Pipéracilline+tazobactam S
- Céfoxitine S
- Céfotaxime S
- Ceftazidime S
- Ertapénème S

Que pensez vous de cet antibiogramme? Correct?
Quel est le phénotype à votre avis?

Réponse : **NON**

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique **S**
- Ticarcilline **R**
- **Pipéracilline** ~~**S**~~ **I**
- Pipéracilline+tazobactam **S**
- Céfoxitine **S**
- Céfotaxime **S**
- Ceftazidime **S**
- Ertapénème **S**

Pénicillinase
→ **Amox**
Ticar
Pipera
hydrolysées

E.coli /Hémoculture et urines

Et cet antibiogramme?

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique **S**
- Ticarcilline **R**
- Pipéracilline **R**
- Pipéracilline+tazobactam **S**
- Céfoxitine **S**
- Céfotaxime **R**
- Ceftazidime **S**
- Ertapénème **S**
- Gentamicine **R**
- Amkacine **S**
- Fosfomycine **S**

Quel Phénotype observez-vous ?

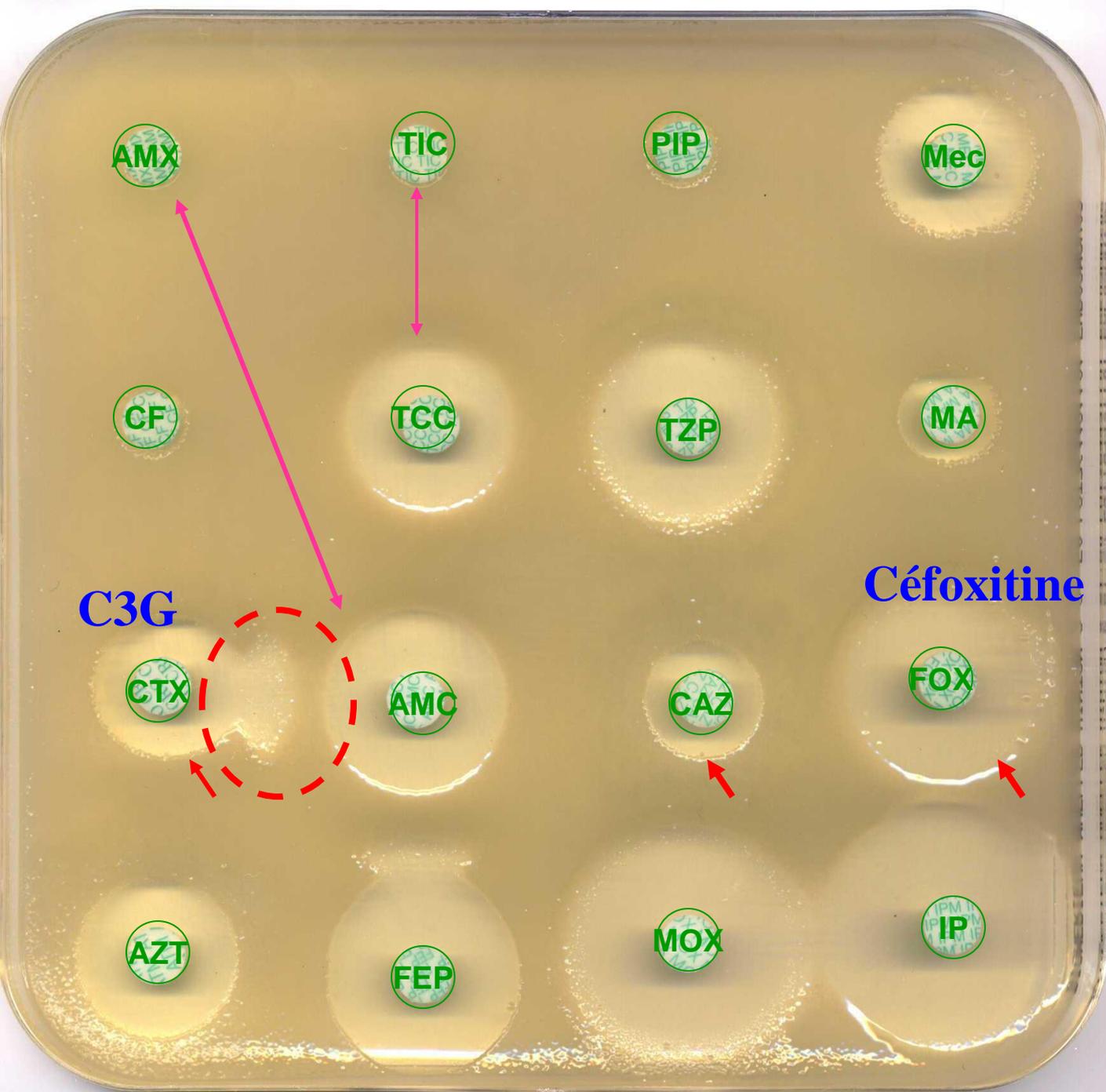
E.coli /Hémoculture et urines

Et cet antibiogramme?

• Amoxicilline	R	
• Amoxicilline+ac clavulanique	S	←
• Ticarcilline	R	
• Pipéracilline	R	BLSE
• Pipéracilline+tazobactam	S	
• Céfoxitine	S	
• Céfotaxime	R	
• Ceftazidime	S	
• Ertapénème	S	←
• Gentamicine	R	
• Amkacine	S	
• Fosfomycine	S	

Phénotype BSLE

- **Mécanisme plasmidique** (transférable)
- **BMR +++**
- toutes les betalactamines sont +/- hydrolysées sauf la céfoxitine
- → CMI indispensables des C3G et C4G qui restent sensibles
- Ne touche pas les carbapénèmes



Pénicillinase ?



BLSE

image en
bouchon de
champagne

E.coli /Hémoculture et urines

Et cet antibiogramme?

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique **R**
- Ticarcilline **R**
- Pipéracilline **R**
- Pipéracilline+tazobactam **R**
- Céfoxitine **R**
- Céfotaxime **R**
- Ceftazidime **R**
- Ertapénème **S**
- Gentamicine **R**
- Amkacine **S**
- Fosfomycine **S**

**Quel Phénotype
observez-vous ?
BLSE?**

E.coli /Hémoculture et urines

Et cet antibiogramme?

• Amoxicilline	R	
• Amoxicilline+ac clavulanique	R	←
• Ticarcilline	R	
• Pipéracilline	R	Céphalosporinase
• Pipéracilline+tazobactam	R	Haut niveau
• Céfoxitine	R	
• Céfotaxime	R	
• Ceftazidime	R	
• Ertapénème	S	←
• Gentamicine	R	
• Amkacine	S	
• Fosfomycine	S	

K.pneumoniae /urines

Que pensez vous de cet antibiogramme?

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique S
- Ticarcilline S
- Pipéracilline S
- Pipéracilline+tazobactam S
- Céfoxitine S
- Céfotaxime S
- Ceftazidime S
- Ertapénème S

Vrai ou Faux ?

Réponse : **Faux**

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique **S**
- **Ticarcilline** ~~**S**~~ **R**
- **Pipéracilline** ~~**S**~~ **I**
- Pipéracilline+tazobactam **S**
- Céfoxitine **S**
- Céfotaxime **S**
- Ceftazidime **S**
- Ertapénème **S**

Résistance naturelle
Amox et Ticar R

Souvent associé à
une Pénicillinase
→ Amox
Ticar
Pipera

E.cloacae /Hémoculture

Que pensez vous de cet antibiogramme?

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique **R**
- Ticarcilline **S**
- Pipéracilline **S**
- Pipéracilline+tazobactam **S**
- Céfoxitine **R**
- Céfotaxime **S**
- Ceftazidime **S**
- Ertapénème **S**

Correct?

OUI Phénotype sauvage

E.cloacae /ECBU

Et cet antibiogramme?

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique **R**
- Ticarcilline **R**
- Pipéracilline **R**
- Pipéracilline+tazobactam **I**
- Céfoxitine **R**
- Céfotaxime **R**
- Ceftazidime **R**
- Ertapénème **S**

**Phénotype
suspecté?**

E. cloacae /ECBU

Et cet antibiogramme?

• Amoxicilline	R	
• Amoxicilline+ac clavulanique	R	
• Ticarcilline	R	
• Pipéracilline+tazobactam	R	
• Céfoxitine	R	Céphalosporinase Haut niveau ?
• Céfotaxime	R	
• Ceftazidime	R	
• Ertapénème	S	Céphalosporinase Haut niveau ?
• Gentamicine	R	
• Amkacine	S	+
• Ac nalidixique	R	BLSE
• Ciprofloxacine	S	←

Enterobactéries et Quinolones

- Si R à l'acide nalidixique alors Ciprofloxacinine peut être S?

OUI mais Attention augmentation de la CMI

- Si R Ciprofloxacinine alors R à toutes les fluoroquinolones ?

OUI Résistance croisée

K.pneumoniae /urines

Que pensez vous de cet antibiogramme?

- Amoxicilline **R**
- Amoxicilline+ac clavulanique **R**
- Ticarcilline **R**
- Pipéracilline **R**
- Pipéracilline+tazobactam **R**
- Céfoxitine **S**
- Céfotaxime **R**
- Ceftazidime **R**
- Ertapénème **I**
- Imipénème **S**

K.pneumoniae /urines

Que pensez vous de cet antibiogramme?

• Amoxicilline	R	
• Amoxicilline+ac clavulanique	R	BLSE OUI
• Ticarcilline	R	mais
• Pipéracilline	R	
• Pipéracilline+tazobactam	R	
• Céfoxitine	S	
• Céfotaxime	R	Carbapénémase
• Ceftazidime	R	Type OXA-48
• Ertapénème	I	←
• Imipénème	S	

Carbapénémase : EPC

Si *E.coli* ou *Klebsielle*

- **Résistant** à Ertapénème
- **Résistant** à Imipénème

→ EPC **type KPC ou NDM**

Forte suspicion carbapénémase

Si *E.coli* ou *Klebsielle*

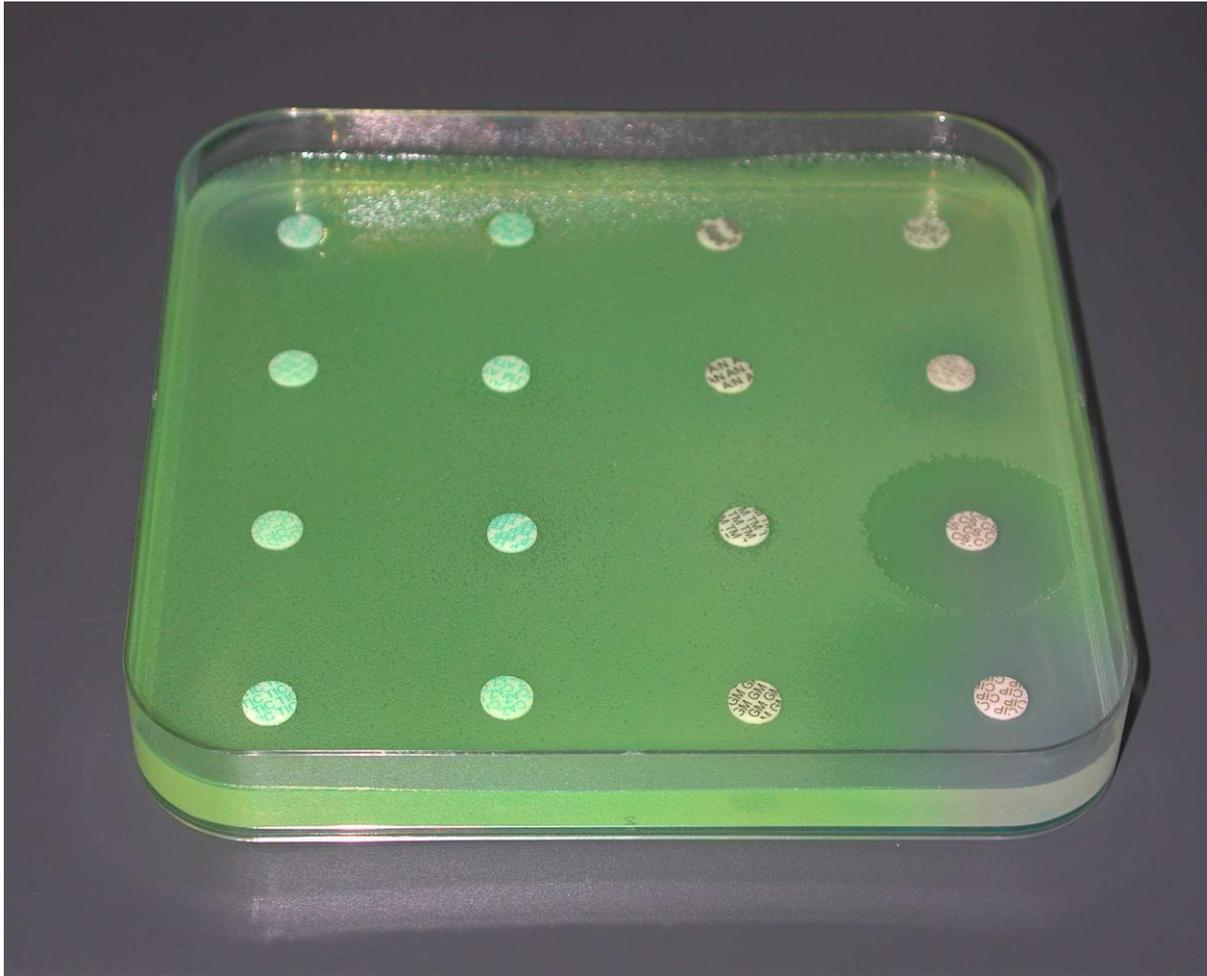
- **Résistant** à Ertapénème
- **Sensible** à Imipénème

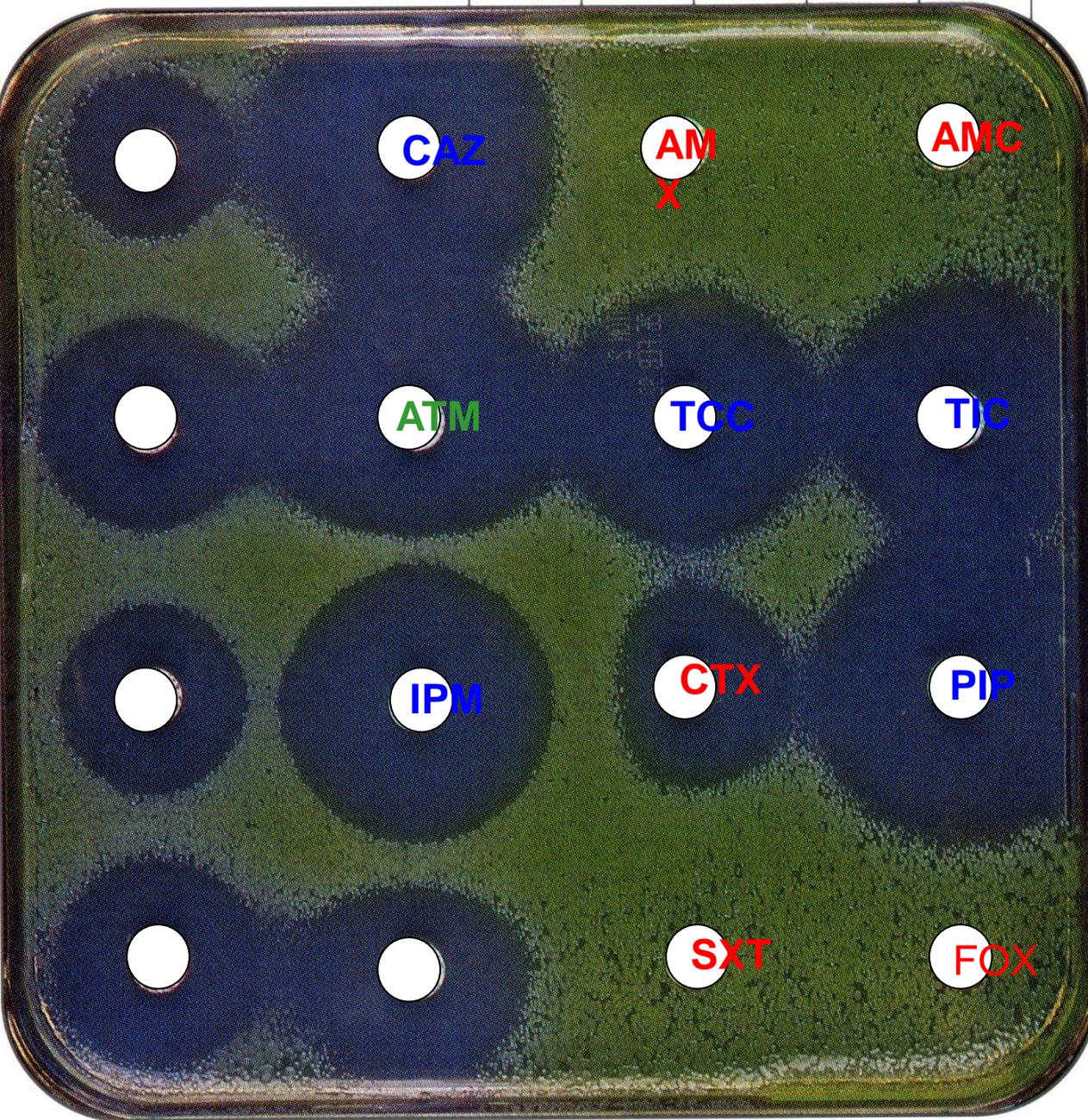
→ EPC **type OXA-48**

Forte suspicion carbapénémase

Si *Enterobacter* spp **Résistant** aux C3G et à Ertapénème et **Sensible** à Imipénème → Forte suspicion d'un mécanisme de résistance à l'ertapénème par défaut de porine

Pseudomonas aeruginosa





P. aeruginosa

Résistance naturelle

- Amoxicilline (AMX)
- Augmentin® (AMC)
- C IG, CIIG
- Céfotaxime (CTX)
- Ceftriaxone
- Bactrim (SXT)

Souche sauvage

Isolement dans un lavage alvéolaire d'un *Pseudomonas aeruginosa* (PVAM)

Voici l'antibiogramme :

- Ticarcilline **R**
- Ticar+ac clavulanique **R**
- Pipéracilline S
- Pipe+tazobactam S
- Ceftazidime S
- Aztréonam **I**
- Imipénème S
- Tobramycine S
- Ciprofloxacine **I**

Quel phénotype évoquez-vous?

Pénicillinase?	NON
Céphalosporinase?	NON
Efflux	OUI

Antibiogramme d'un *Pseudomonas aeruginosa* isolé dans un prélèvement respiratoire

•Ticarcline	R	Quel phénotype évoquez-vous?
•Ticar+ac clavulanique	R	
•Pipéracilline	R	
•Pipe+tazobactam	R	
•Ceftazidime	R	
•Aztréonam	I	Hyperproduction de céphalosporinase
•Imipénème	S	
•Tobramycine	S	
•Ciprofloxacine	S	

Pseudomonas aeruginosa principaux phénotypes

	Ticarcilline	Aztréonam	Ceftazidime	Imipenem
Sauvage	S	S	S	S
Céphalosporinase HN	R	I	R	S
Efflux	I/R	I/R	S	S
Porine D2 (mutation)	S	S	S	R

QUIZZ

I) Parmi les propositions suivantes concernant *S.aureus*, entourez la ou les réponses exactes?

FAUX A) résistante à l'amoxicilline et à la ticarcilline mais sensible à la pipéracilline

VRAI B) sensible aux associations bêtalactamines plus inhibiteurs

FAUX C) sensible à l'oracilline

VRAI D) sensible aux céphalosporines de première génération

VRAI E) résistante aux pénicillines par sécrétion de bêtalactamase

II) Parmi les propositions suivantes concernant *S.aureus* entourez la ou les réponses exactes?

- VRAI** A) Toutes les beta-lactamines (sauf C5G) sont inactives sur les souches de *S.aureus* résistantes à l'oxacilline
- Faux** B) Si *S.aureus* résistante à la tobramycine et à la gentamicine alors l'amikacine pourrait être associée à la vancomycine
- VRAI** C) Si *S.aureus* résistant à l'ofloxacinine alors il est résistant à la levofloxacinine
- Faux** D) *S.aureus* est résistant à l'oxacilline par sécrétion de bêtalactamase
- E) Si *S.aureus* résistant à l'érythromycine, alors il ne faut jamais utiliser les autres macrolides et apparentés

III) Parmi les propositions suivantes concernant l'antibiogramme des entérocoques entourez la ou les réponses exactes?

A) *Enterococcus faecalis* est toujours sensible à l'amoxicilline **VRAI**

B) Si *Enterococcus faecalis* est sensible à l'amoxicilline alors il est sensible aux autres pénicillines **VRAI**

C) *Enterococcus faecalis* est résistant naturellement aux céphalosporines **VRAI**

D) *Enterococcus faecium* est toujours sensible à l'amoxicilline **FAUX**

E) La résistance des entérocoques à la vancomycine est rare en France **VRAI**

IV) Parmi les propositions suivantes concernant l'antibiogramme d'*Escherichia coli* entourez la ou les réponses exactes? ECBU (Pyélonéphrite)

- S céfoxitine R céfotaxime S imipénème
- Quel est le mécanisme de résistance le plus probable ?
- A1) Pénicillinase haut niveau
 - A2) BLSE**
 - A3) Céphalosporinase de Haut niveau

Parmi les antibiotiques ci-dessous lequel ou lesquels peuvent être prescrits si *E.coli* avec BLSE?

- B1) Pivmécillinam S
- B2) Cefoxitine S
- B3) Ceftazidime I
- B4) Ofloxacine S et Ac nalidixique R
- B5) Imipénème

V Parmi les propositions suivantes concernant les Entérobactéries type *Enterobacter* entourez la ou les réponses exactes?

A) Les souches d'*Enterobacter cloacae* sont toujours résistantes à l'augmentin® **VRAI**

B) Le céfotaxime et la ceftriaxone ne sont pas les antibiotiques de choix pour traiter une infection à *Enterobacter cloacae* sensibles à ces molécules **VRAI**

C) Les souches d'*Enterobacter cloacae* résistantes à la ceftazidime sont souvent sensibles au céfépime **VRAI**

D) Si *Enterobacter spp* **Résistant** à la céfoxitine et aux céphalosporines de troisième génération alors la souche produit obligatoirement une céphalosporinase de haut niveau **Faux**

VI Parmi les propositions suivantes concernant *Pseudomonas aeruginosa* entourez la ou les réponses exactes?

- A) *P.aeruginosa* est toujours résistant à l'amoxicilline et à l'augmentin® **VRAI**
- B) *P.aeruginosa* est sensible à toutes les céphalosporines de troisième génération **FAUX**
- C) Si *P.aeruginosa* est résistant à la ceftazidime alors il est résistant à la pipéracilline-tazobactam **VRAI**
- D) Cefatzidime-avibactam, nouvelle céphalosporine est souvent active sur *P.aeruginosa* résistant à la ceftazidime **VRAI**
- E) Ceftolozane-tazobactam a une bonne activité sur les souches de *P.aeruginosa* résistantes à la ceftazidime **VRAI**

VII) Parmi les propositions suivantes concernant *Streptococcus pneumoniae* entourez la ou les réponses exactes?

A) Si *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline G alors il ne faut jamais prescrire l'amoxicilline

VRAI B) Si *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline G, les C3G sont très souvent actives sur le pneumocoque

VRAI C) Si *Streptococcus pneumoniae* résistant à l'érythromycine alors la souche est résistante à la clindamycine

VRAI D) La norfloxacin est un antibiotique marqueur de la sensibilité aux fluoroquinolones

E) la détermination des CMI vis à vis de la pénicilline G et des C3G est obligatoire

Take home

Résistances naturelles : " liaisons fatales "

Gram positif et **Aztréonam** Ou.. **Gram positif** et **Colistine**

Entérocoque et *Listeria* et **Céphalosporines**.

Entérocoque et **Sulfamides**.

Listeria et **Fluoroquinolones**

Streptocoques et **Aminosides** seuls

Gram négatif et **Vancomycine**

Entérobactéries et **Pénicilline G, Oxacilline**

Entérobactéries et **les Macrolides** et apparentés, **Rifampicine**

Colistine et *Proteus, Morganella, Providencia, Serratia,*

Pyocyanique et **Céfotaxime/Ceftriaxone**

S maltophilia et **carbapénème (Imipénème, Méropénème)**

Campylobacter et **Aztréonam, ou Streptogramines**

Anaérobies et **Aminosides**